

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE N° 312

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SIMART Pierre

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Ancien interne des Hôpitaux de la Seine (Saint-Denis)

Né le 23 Juin 1908, à Troyes (Aube)

VALEUR DE L'INTRADERMO-RÉACTION
DE FREI DANS LA MALADIE
DE NICOLAS-FAVRE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, Boulevard St-Germain, 93

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SIMART Pierre

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Ancien interne des Hôpitaux de la Seine (Saint-Denis)

Né le 23 Juin 1908, à Troyes (Aube)

VALEUR DE L'INTRADERMO-RÉACTION DE FREI DANS LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, Boulevard St-Germain, 93

1936

LE DOYEN . . . ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) ..	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU	Patologie médicale.
MOULONGUET	Patologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS...	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIERS	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
J. BEZANÇON	Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ...		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
GUENIOT			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PERE

Avec tout mon affectueux respect.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*Témoignage de ma tendre affection et
de ma reconnaissance.*

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies cutanées
et syphilitiques,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,
hommage de reconnaissance et de haute
considération.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLEMENT SIMON,

Médecin de l'Hôpital Saint-Lazare,

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a imposé le sujet de cette thèse
et nous a guidé dans sa réalisation.
Nous le prions de trouver ici l'hommage
de notre profonde reconnaissance pour
l'accueil si aimable qu'il nous a toujours
réservé.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

Monsieur le Professeur HARTMANN.

M. le Professeur BEZANÇON.

M. le Professeur LEMIERRE.

Externat

M. le Docteur ALGLAVE.

M. le Docteur LECHELLE.

M. le Docteur LEMELAND.

M. le Professeur GOUGEROT.

M. le Professeur BEZANÇON.

Internat

Hôpital de Saint-Denis (Seine)

M. le Docteur PERRIN.

M. le Docteur DERMER, *In memoriam.*

M. le Docteur COMBES.

M. le Docteur DE VADDER.

M. le Docteur ARCHAMBAUD.

M. le Docteur BERCOVICI.

M. le Docteur BLUM.

M. le Docteur BRALEZ.

INTRODUCTION

Les recherches de l'allergie cutanée dans diverses affections a soulevé depuis ces dernières années de nombreuses discussions. Différentes intradermo-réactions sont nées. Mais parmi elles il en est une, dont la valeur maintes fois contestée, a joué dans le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre un rôle capital : c'est l'intradermo-réaction de Frei.

HISTORIQUE

En 1913, MM. Nicolas-Favre et Durand eurent le grand mérite de reconnaître dans le groupe des bubons inguinaux un type morbide à part qu'ils décrivirent sous le nom de « Lympho-granulomatose inguinale subaiguë ». Mais bien avant la publication des auteurs lyonnais, on retrouve dans la littérature médicale une série d'observations qui se rapportent sans aucun doute à cette affection, que les auteurs décrivent sous différents noms.

Chassaignac et Velpeau parlent « d'adénites à suppuration intra-ganglionnaire », Rollet du « bubon chronique d'emblée ». Nous relevons dans les cliniques de Trousseau une description de la même affection chez les jeunes créoles de la Réunion. Plus tard, Nélaton décrit « l'adénite simple subaiguë à foyers purulents intra-ganglionnaires ». Lejars observe le « bubon strumeux de l'aîne », et plus récemment Piycon et Tanton, Marion et Gandy font rentrer dans le cadre des adénopathies tuberculeuses l'adénite inguinale subaiguë.

Cette affection, bien individualisée par les auteurs lyonnais est caractérisée dans sa forme classique par une polyadénopathie unilatérale débutant insidieusement, intéressant non seulement les ganglions inguinaux, mais aussi les ganglions iliaques. Les ganglions iliaques ne suppurant dans la règle jamais, seuls les ganglions inguinaux évoluent vers la fistulation. A

chaque fistule, d'où s'échappe une petite quantité de pus gris-jaunâtre visqueux, correspond une petite collection intra-ganglionnaire qui, contrairement à ce qui se passe dans le bubon chancreux n'a aucune tendance à s'étendre.

Mais le tableau de la lympho-granulomatose subaiguë est loin d'évoluer dans tous les cas aussi schématiquement. Tantôt le bubon, par son aspect franchement inflammatoire et son ramollissement en masse, peut simuler un bubon chancreux, tantôt la formation d'ulcères au lieu de fistules peut faire errer le diagnostic. Aussi devant la difficulté souvent insurmontable de poser un diagnostic précis en faveur d'une maladie de Nicolas et Favre, certains auteurs ont recherché le secours d'examen histologiques, bactériologiques et biologiques.

C'est ainsi qu'est née l'intradermo-réaction à l'antigène de Frei. Cette méthode de diagnostic de la lympho-granulomatose subaiguë est due au Professeur Frei, de Breslau. Ce dernier, en 1925, eut l'idée d'étudier les diverses réactions provoquées par l'inoculation dans le derme du malade, du pus prélevé par ponction aseptique de ganglions de plusieurs malades, car tous les pus n'ont pas le même pouvoir antigénique. Les bubons doivent être ramollis, mais non fistulés. Le pus ainsi prélevé est dilué avec cinq parties de sérum physiologique et chauffé pendant deux heures à 60°, puis une heure à 60°, sans dépasser cette température. Frei ayant fait remarquer que le chauffage à 80° donne un antigène moins

actif, et Hellenström ayant constaté qu'un antigène est complètement inactif après avoir été soumis à une température de 100°.

Au III^e Congrès de Dermatologie et de Syphiligraphie de langue française, Dind a fait une communication se rapportant à l'état allergique de malades atteints de lympho-granulomatose subaiguë en se servant d'un antigène filtrat obtenu de ganglions extirpés (sectionnés et broyés préalablement et dilués de deux fois leur volume d'eau physiologique).

Dind a obtenu une réaction intradermique positive chez des sujets ayant ou ayant eu la maladie de Nicolas et Favre.

Depuis cette époque, Hellerström, Jersild à l'étranger, Nicolas, Ravaut et leurs élèves en France, ont vulgarisé la méthode, ont précisé la technique, la valeur semiologique de la réaction de Frei, « l'une des plus belles en clinique par sa pureté, sa spécificité, sa signification » (Ravaut), réaction qui a permis aux cliniciens d'étendre le domaine de la maladie de Nicolas et Favre, et de faire rentrer dans son cadre certaines affections, en particulier les rétrécissements du rectum, l'esthiomène de la vulve, souvent en se basant uniquement sur la positivité de cette réaction.

L'INTRADERMO-REACTION DE FREI REACTION SPECIFIQUE DE LA MALADIE DE NICOLAS ET FAVRE

Depuis que Frei, en 1925, a décrit son intradermo-réaction dans la maladie de Nicolas-Favre, d'importants travaux ont été consacrés à la découverte de l'auteur allemand. Chaque année de nombreuses observations sont rapportées sur les sujets atteints de paradénite et sur les sujets sains, et la plupart des auteurs en se basant sur les statistiques qu'ils publient considèrent l'intradermo-réaction de Frei comme la réaction spécifique de la maladie de Nicolas-Favre.

Dans la séance du 12 janvier 1928, Milan-Kitchewatz déclare qu'il a toujours eu des réactions de Frei positives chez des malades atteints cliniquement de lymphogranulomatose subaigue, réactions obtenues en utilisant cinq antigènes différents. Il conclut que l'intradermo-réaction de Frei permet de poser un diagnostic certain pouvant prévoir dans certains cas l'affection avant l'aspect clinique caractéristique, permettant ainsi un traitement précoce.

A la réunion de la Société de Dermatologie de Strasbourg, 8 mars 1931, MM. Nicolas, Favre et Lebeuf rapportent qu'ils ont eu une réaction de Frei positive chez des malades atteints de lymphogranulomatose inguinale subaiguë, en ayant employé :

Chez 18 malades, un antigène de type Frei ;

Chez 15 malades, un antigène glycérimé.

Chez un grand nombre de témoins atteints de différentes affections (bubons chancrelleux, adénite syphilitique, épithidymite blennorragique), la réaction a toujours été négative.

Comparant leurs résultats à ceux des autres auteurs — Frei, Dind, Kitchwatz, Hellerström, Ficher, Alice Koppel, Gay, Jersild, — ils attribuent une grande valeur diagnostique à l'intradermo-réaction de Frei, mais ne la considèrent pas comme absolue, ayant constaté que dans un cas de lymphogranulomatose inguinale subaiguë la réaction s'est montrée trois fois négative, et positive, par contre, dans une adénite d'origine syphilitique et un bubon chancrelleux.

MM. Sezary et Lenègre — *Presse Médicale*, 14 décembre 1932, p. 1881 — estiment que la valeur semio-logique de la réaction de Frei est considérable après l'avoir éprouvé sur 106 malades, dont 41 lympho-granulomateux, et chez lesquels ils ont pratiqué en tout 226 intradermo-réactions.

C'est, disent ces auteurs :

— une réaction fidèle quasi-constante ;

— une réaction en pratique pathognomonique.

Voulant contrôler la fidélité de la réaction de Frei, MM. Pautrier et Weiss, utilisant un antigène simien dans 36 cas, un antigène humain dans 15 cas, procèdent à une enquête sur la valeur de la réaction de Frei, en la recherchant sur 51 cas de malades témoins — 47 hommes, 3 femmes :

10 étaient atteints d'affections ano-rectales — fistules anales, prurit anal, condylomes ano-rectaux, néo du rectum, rétrécissement cicatriciel du rectum.

7 d'affections abdominales — appendicite, néo de l'estomac, néo du sigmoïde, rétrécissement par bride du sigmoïde, péritonite tuberculeuse.

8 d'affections des membres et divers.

Les réactions furent négatives.

Devant de tels résultats, bien que leur statistique ne porte que sur un nombre relativement restreint de malades divers, mais indemnes de toutes lésions apparentes de maladie de Nicolas-Favre, ils déclarent que le Frei est une réaction spécifique, fidèle, à laquelle on doit accorder une réelle valeur.

Dans un travail sur la maladie de Nicolas et Favre (*Annales des Maladies Vénériennes*, nov. 1935), Nicolaï met en relief la valeur de la réaction de Frei comme test diagnostique. Il l'a toujours trouvée positive dans les cas cliniquement sûrs et suffisamment évolués et cela quelle que fut la forme clinique de la maladie et de ses localisations. Des réactions de contrôle pratiquées systématiquement sur environ 250 malades n'ont donné que deux résultats discordants, c'est-à-dire des réactions positives que rien ne semblait justifier ni dans le présent, ni dans le passé. Pour l'auteur, de tels faits, exceptionnels d'ailleurs, ne sont pas de nature à constituer un argument décisif contre la réaction de Frei, qu'il considère comme spécifique de la maladie de Nicolas et Favre, car il est toujours difficile d'exclure d'une façon absolue l'exis-

tence d'une infection antérieure si l'on tient compte des formes abortives et peut-être même inapparentes de la maladie.

Dans leur rapport sur la « Technique et la valeur de la réaction de Frei dans la maladie de Nicolas et Favre, » (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 6 février 1936), MM. Flandin et Turiaf donnent les résultats d'une statistique concernant 400 malades sur lesquels ils ont fait 1.170 réactions de Frei.

C'est dans une proportion de 97 % que la réaction de Frei se montre positive chez les lymphogranulomateux cliniquement avérés, alors que chez les témoins en apparence indemnes, on ne relève que 5 % de résultats discordants. Cette statistique est en rapport avec celle publiée par Ravaut en 1933.

Ces auteurs concluent que la réaction de Frei peut être considérée comme pratiquement spécifique, sa positivité indiquant si le sujet est atteint ou a été atteint de la maladie de Nicolas et Favre.

LA VALEUR DE LA REACTION DE FREI DANS LES LOCALISATIONS EXTRA-GANGLIONNAIRES DE LA MALADIE DE NICOLAS ET FAVRE

Le domaine de la maladie de Nicolas et Favre est allé en s'accroissant sans cesse au cours de ces dernières années. Après avoir été longtemps localisé aux groupes ganglionnaires inguinaux et iliaques, il s'est étendu singulièrement à la suite des travaux de Frei, Alice Koppel, Hellerström, Jersild et d'autres auteurs. Tous les auteurs insistent sur la positivité de la réaction de Frei dans la maladie de Nicolas et Favre, et souvent, comme nous l'avons dit dans un chapitre précédent, c'est sur une réaction de Frei positive qu'ils portent le diagnostic de lymphogranulomatose sub-aiguë. MM. Paul Chevalier et Bernard, à la séance de novembre 1932 de la Société de Dermatologie, décrivent des formes cutanées de la maladie de Nicolas et Favre, caractérisées par des nodules intradermiques fistulisés à la peau sans lésions génitales, avec une histologie analogue à celle de la maladie de Nicolas et Favre et réaction de Frei fortement positive. MM. Marcel Pinard et Fiehrer (Société de Dermatologie, décembre 1932), Sezary (*Presse Médicale*, n° 100, décembre 1932, p. 894), rapportent des cas analogues. La parenté avec la maladie de Nicolas et Favre est démontrée par l'histologie et la réaction de Frei positive.

On a beaucoup insisté dans ces dernières années sur l'origine lymphogranulomateuse du rétrécissement du rectum, l'esthiomène de la vulve, un certain nombre d'affections du petit bassin chez la femme. C'est surtout en lisant les rapports relatifs aux rétrécissements du rectum que la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître la fidélité de l'intradermo-réaction de Frei, « moyen de laboratoire d'une grande simplicité et auquel on peut avoir facilement recours dans la pratique journalière ».

En 1928, Frei ayant pratiqué des intradermo-réactions à l'antigène lympho-granulomateux chez des malades atteints de lésions génito-rectales, constata des réactions positives chez cinq malades, un cas d'esthiomène, un cas de syphilome anal, trois cas de syndrome génito-ano-rectal.

En 1929, Alice Koppel, à la Société allemande dermatologique de la République Tchécoslovaque, publiait trois nouveaux cas (deux cas d'esthiomène, un cas de syndrome rectal avec sécrétions sanguines et purulentes de l'anus).

Dès lors, de nombreuses publications sur l'origine du rétrécissement du rectum se succèdent. Jersild, en 1930, publie dans les *Annales de Dermatologie* son mémoire sur « l'étiologie du soi-disant syphilome rectal éclairé par les intradermo-réactions ».

En 1932 (Senèque, *P. M.*, 6 janvier 1932), on connaissait 24 cas de rétrécissement du rectum ou de syndrome ano-génito-rectal que l'on rattachait à une origine lympho-granulomateuse.

Les observations se succèdent nombreuses, et au Congrès de l'Association Française de Chirurgie du mois d'octobre 1934, MM. Jean Gatelier et Alfred Weiss, dans leur rapport sur la pathogénie et traitement des rectites proliférantes, dressent un tableau statistique réunissant tous les cas de rectite sténosante étudiés complètement avec réaction de laboratoire et publiés par divers auteurs. S'appuyant sur la grande spécificité de la réaction de Frei, ces auteurs concluent que plus de 91 % des malades étudiés sont infectés par le virus de la maladie de Nicolas et Favre, et que l'existence d'un Frei positif constitue dès maintenant un élément de pronostic de première valeur, car elle doit faire craindre l'apparition plus ou moins rapide d'un rétrécissement du rectum.

Grâce à la réaction de Frei, la maladie de Nicolas gagnait chaque jour du terrain, élargissait son champ. Aussi certains auteurs, devant la très grande fréquence avec laquelle l'intradermo-réaction de Frei se montrait positive, mirent en doute sa valeur dans les conclusions que l'on pouvait en tirer.

Déjà, à la réunion de la Société de Dermatologie de Strasbourg, à la séance du 8 mars 1931, MM. Nicolas, Favre et Lebeuf concluaient « que l'intradermo-réaction aux divers antigènes spécifiques dans la maladie de Nicolas et Favre a une grande valeur diagnostique, mais qui n'est pas cependant absolue ».

MM. Gaté et Charpy, « sur la valeur respective de la réaction de Frei et de l'action des injections intra-veineuses de Dmelcos dans le diagnostic différentiel

de la maladie de Nicolas et Favre et du bubon chancrelleux » (à propos de deux malades) (séance du 26 février 1931, Soc. de Dermato et Syphilis) déclarent : « L'intradermo-réaction à l'antigène lymphogranulomateux, théoriquement apparaît comme spécifique, pratiquement il n'en est pas toujours ainsi ».

M. Clément Simon (Bulletins de la Société de Dermato et Syphilis, 1932), au sujet d'une forme cutanée de la maladie de Nicolas et Favre, est frappé de constater une tendance à faire le diagnostic de lymphogranulomatose subaiguë seulement sur la positivité de la réaction de Frei, et cela pour des affections qui ne rappellent en rien la description des auteurs lyonnais. Il rappelle qu'il a signalé au centenaire de Fournier avoir obtenu 10 % de réactions de Frei positives chez des malades prises au hasard et ne présentant aucun signe de la maladie de Nicolas et Favre, et se demande si cette réaction est spécifique de cette affection, spécificité qui, pour M. Nicolas, n'est pas absolue et entièrement démonstrative dans tous les cas de la réaction de Frei.

Dans sa publication sur les « ulcérations chroniques incurables de la vulve », M. Clément Simon reprend cette notion de non spécificité de la maladie de Frei.

Benato de Blasio, de Naples (Soc. de Dermatologie, séance du 6 février 1936), dans son rapport sur « la spécificité de la réaction de Frei, la réaction chez les tuberculeux », apporte les résultats obtenus chez 50 sujets atteints de tuberculose chirurgicale, cutanée

et pulmonaire, observés et suivis dans les dispensaires de Naples (25 sujets atteints de tuberculose ganglionnaire, 5 lupiques, 15 tuberculeux pulmonaires, 5 sujets atteints de tuberculose osseuse). Parmi les 50 sujets examinés, il a obtenu huit réactions de Frei positives. Il expérimente la réaction de Frei chez les cobayes tuberculeux, et de ses recherches il conclut « qu'on ne peut pas considérer la réaction de Frei comme spécifique, car on peut même l'observer chez les cobayes atteints de tuberculose expérimentale, qu'on a vraiment trop exagéré la valeur de cette réaction, et qu'il paraît prudent de signaler la tendance erronée qu'on a de poser un diagnostic étiologique sur une intradermo-réaction seulement ».

En résumé, en parcourant la littérature médicale concernant la lympho-granulomatose subaiguë, nous constatons que depuis quelques années l'intradermo-réaction considérée par la plupart des auteurs comme une réaction spécifique de la maladie de Nicolas et Favre est venue ouvrir des horizons nouveaux, les auteurs, répétons-le, se basant souvent uniquement sur la positivité du Frei pour rattacher une affection sans signe apparent de Nicolas et Favre au cadre des lympho-granulomatoses subaiguës.

**RESULTATS OBTENUS SUR 303 MALADES
ATTEINTES D'AFFECTION DIVERSES
PRISES AU HASARD**

Le docteur Clément Simon a bien voulu nous permettre de publier sa statistique établie sur les résultats d'intradermo-réactions faites sur des malades atteints d'affections diverses.

Si nous reproduisons les divers pourcentages obtenus, nous voyons que le pourcentage des réactions de Frei positives a considérablement diminué. Nous avons vu, dans le chapitre précédent, qu'il était de 10 % au centenaire de Fournier, la statistique ne portant que sur 50 malades.

Réaction de Frei sur 126 malades :

Frei positif : 11, ce qui donne un pourcentage de 8,73%.

Réaction de Frei sur 179 malades :

Positif : 13, pourcentage 7,26 %.

Douteux : 20, pourcentage 11,17 %.

Négatif : 146, pourcentage 81,56 %.

Réaction de Frei sur 239 malades :

Positif : 18, pourcentage 7,53 %.

Douteux : 23, pourcentage 9,62 %.

Négatif : 108, pourcentage 82,84 %.

Réaction de Frei sur 303 malades :

Positif : 21, pourcentage 6,93 %.

Douteux : 26, pourcentage 8,58 %.

Négatif : 256, pourcentage 84,48 %.

En examinant ce tableau, on constate que le pourcentage des réactions de Frei positives diminue lorsque l'on opère sur une plus grande échelle. Le pourcentage des réactions positives était de 10 % pour 50 malades. Il n'est plus que de 6,9 % pour 303 malades, d'où une diminution de 3,1 %.

Ces pourcentages sont de beaucoup inférieurs à ceux relatés par certains auteurs espagnols. Nous y reviendrons dans les chapitres suivants, où nous allons étudier la technique de l'intradermo-réaction pratiquée dans le service du docteur Clément Simon, et passer en revue les observations des malades réagissant à la réaction de Frei.

TECHNIQUE DE L'INTRADERMO-REACTION DE FREI

Le plus grand nombre de réactions de Frei faites sur les 303 malades de la statistique ont été faites avec des antigènes simiens mis à la disposition du service du docteur Clément Simon, à Saint-Lazare, par M. Levaditi, de l'Institut Pasteur.

Dans quelques cas, l'antigène humain fut employé.

Actuellement, on n'emploie plus les antigènes humains, préparés comme l'a fait Frei lors de sa première expérience, et dont nous avons parlé au chapitre historique (Flandin-Turiaf, Société de Dermato, 6 février 1936).

On ponctionne aseptiquement avec la partie effilée d'une grosse pipette à boule une adénopathie supprimée mais fermée de Nicolas-Fabre. Le pus, qui est recueilli dans la partie renflée de la pipette (immédiatement fermée au bec Bunsen) est chauffé au bain-marie à 60° à trois reprises pendant 30 à 45 minutes. L'antigène brut ainsi obtenu doit être dilué et éprouvé, car on retiendra l'antigène qui :

1° Chez les sujets témoins ne donne comme les antigènes témoins aucune réaction;

2° Chez les sujets lympho-granulomateux fournit aux différentes dilutions des réactions nettes avec papule dermique franche saillante perceptible au toucher et durable.

Quant à l'antigène simien préparé à l'Institut Pasteur par M. Levaditi, il est obtenu par broyage dans le liquide céphalo-rachidien des méninges et du cortex des singes inoculés au virus lympho-granulomateux.

Quel que soit l'antigène employé, la technique de l'intradermo-réaction est la même, et il importe, afin d'éviter des erreurs ou de fausses réactions, de prendre un certain nombre de précautions, d'opérer avec la technique rigoureuse fixée par Ravaut :

« Il est indispensable de faire les injections soit avec une seringue de Barthelemy neuve, soit avec une seringue ne servant qu'à cet usage, stérilisée isolément par ébullition ou autrement.

« En effet, Hellerström a constaté que le pouvoir antigénique n'est pas toujours complètement supprimé, mais souvent affaibli par un chauffage à 100°. Nous avons vérifié le fait à nos dépens de la façon suivante : au début de nos recherches, nous stérilisons par ébullition, dans un récipient commun, plusieurs seringues servant indifféremment à injecter des antigènes (Dmelcos ou Frei). Nous obtenions des réactions positives presque uniformes aux deux antigènes simultanément. Aussi ne craignons nous pas d'insister beaucoup sur ce détail pratique si minime, mais qui risque de fausser si complètement les résultats escomptés ».

L'injection intra-dermique faite à la face externe du bras sera aussi superficielle que possible. Il faut injecter une petite quantité d'antigène, de façon à ob-

tenir une petite tache blanche arrondie de la taille d'une lentille environ.

Le même jour, avec des aiguilles et des seringues différentes, nous pratiquons des intradermo-réactions en des points éloignés d'au moins 4 centimètres, de Dmelcos et d'hémostyl.

La lecture des intradermo-réactions est faite à partir du quatrième jour.

Sont considérées comme :

— négatives toutes les réactions où la peau est redevenue normale ;

— douteuses celles où il se présente à la vue une petite tache rosée parfois urticarienne qui ne donne pas au toucher une sensation de nodule infiltré ;

— positives celles où l'on voit apparaître une papule de coloration rosée ou grenat aux contours nets, saillante, ferme au toucher, non mobile, comme enchâssée profondément dans le derme.

Parfois les réactions sont plus intenses et peuvent revêtir divers aspects. Tantôt le nodule est entouré d'une auréole, tantôt surmonté d'une pustule ou d'une vésicule, plus rarement la papule dans la forme suppurée se transforme au bout de quelques jours en un véritable abcès dermique, nié par certains auteurs.

Nous ne l'avons jamais observé.

C'est en se souvenant de toutes ces indications précises qu'ont été faites toutes les intradermo-réactions sur les 303 malades de notre statistique.

INTRADERMO-REACTION DE FREI POSITIVES CHEZ DES MALADES SANS LÉSIONS APPARENTES DE NICOLAS ET FAVRE

Si nous examinons de près la statistique portant sur nos 303 malades, nous voyons que nous avons 21 malades qui présentent une réaction de Frei positive, et sur ces 21 malades, 10 malades n'ont actuellement aucune lésion apparente de maladie de Nicolas-Favre, et à l'interrogatoire on ne relève aucune atteinte ancienne lympho-granulomateuse inguinale.

B...

Est restée dans le service du 20 janvier 1936 au 2 mars 1936 pour cervicite avec légère adénopathie bilatérale. Toucher rectal normal.

Les réactions se sont montrées :

Bw : négatif.

Dmelcos : négatif.

Frei S : positif.

H...

Séjour : 13 nov. 1934 au 28 déc. 1934. Atteinte de cervicite avec pertes séro-purulentes. Aucune atteinte annexielle ni rectale.

Bw : négatif.

On pratique un Frei simien.

On note le premier jour une papule de 3 mm. environ sans infiltration qui, le 4^e jour devient violacée et nettement infiltrée.

L...

Séjour 21 juillet 1935 au 25 août 1935. On note l'existence d'une cervicite sans atteinte annexielle et rectale. Le Bw est négatif.

Dmelcos : négatif.

Frei S : positif.

P...

Séjour 24 nov. 1934 au 24 déc. 1934.

Le Bw est négatif.

A l'examen, la malade est atteinte de gale, a une cervicite. On pratique un toucher rectal qui montre un rectum intact. Seulement on note une légère adenopathie inguinale bilatérale.

Le Frei simien donne les résultats suivants :

Le 1^{er} jour : papule de 2 mm. sans infiltration.

2^e jour : papule infiltrée 3 mm. érythème 6 mm.

3^e jour : papule infiltrée 5 mm. érythème 8 mm.

4^e jour : papule très infiltrée 5 mm. érythème 1 cm.

G...

Séjour : 30 octobre 1934 en décembre 1934.

Le Bw est négatif.

Le Frei S se révèle.

1^{er} jour : papule 3 mm. légèrement infiltrée.

4^e jour : papule infiltrée légèrement rosée de 5 mm.

L'examen de la malade découvre une métrite sans atteinte annexielle et rectale.

D...

Cette malade chez laquelle le toucher rectal est normal présente une cervicite avec légère adénopathie inguinale à droite.

Le Bw est négatif.

Dmelcos : positif.

Hémostyl : positif.

Frei S : positif.

Voilà un ensemble de six malades qui ont toutes un Frei simien positif, et chez lesquelles on ne trouve aucune atteinte apparente lympho-granulomateuse actuelle ou ancienne. C'est le même cas pour les quatre malades suivantes, mais nous ferons remarquer qu'elles sont porteuses de lésions syphilitiques.

Gi...

Séjour : 6 janvier 1936 au 9 mars 1936. Cette malade, porteuse de syphilides vulvaires, a été contaminée en octobre 1935.

Son Bw est négatif.

Frei S : positif.

Dmelcos : négatif.

Hémostyl : négatif.

Elle est atteinte de cervicite. Le toucher rectal est normal mais adénopathie syphilitique inguinale bilatérale.

Vi...

Séjour : 8 octobre 1935 au 27 nov. 1935. Malade porteuse de syphilides des avant-bras avec Bw positif.

Frei S : 11-10-35 et 15-10-35 positif.

Le Frei simien est différent du premier.

Dmelcos : positif.

Notons également que cette femme est enceinte de 5 mois et que le toucher rectal est normal.

Lh...

Séjour : 15 octobre 1935 au 6 novembre 1935. Cette

malade est envoyée dans le service pour chancre de la grande lèvre droite avec roséole.

Elle est enceinte de 3 mois. Le TR ne remarque rien d'anormal.

Le Bw est positif.

Frei S : positif.

Dmelcos : négatif.

Hémostyl : légèrement positif.

Yv...

Séjour : 24 octobre 1935 au 23 décembre 1935. Cette malade est porteuse d'un chancre syphilitique avec adénopathie inguinale syphilitique gauche.

Bw positif. Toucher rectal normal.

Les réactions biologiques :

Dmelcos : 3-11-35 et 11-11-35 négatif.

Le Frei S :

3-11-35 N° 960

11-11-35 N° 958 et 968, positif.

Voilà dix malades sur vingt et une présentant un Frei simien positif, qui ne présentent aucunes lésions apparentes de maladie de Nicolas et Favre. On serait tenté, en se basant sur ces exemples, de conclure que la réaction de Frei n'a pas une valeur absolue, que ce n'est pas la réaction spécifique de Nicolas et Favre, qu'elle peut induire en erreur.

De tels faits sont rapportés par divers auteurs, mais ce sont chez des femmes, la plupart prostituées, chez lesquelles on trouve une réaction de Frei franchement positive en l'absence de toute sorte de symptômes cliniques ou d'antécédents suspects de lympho-

granulomatose inguinale. De Gregorio, à Saragosse, ville fortement atteinte de lympho-granulomatose inguinale, trouve une proportion de 43 % chez des prostituées surveillées. Gallego, à Barcelone, pendant une épidémie de lympho-granulomatose inguinale chez les hommes, trouve la même réaction positive chez 20 % des femmes en carte ; la même constatation est faite à Madrid par Bejarano. Nicolau et Banciu, en faisant des réactions de Frei chez des prostituées, ont trouvé sept fois sur soixante des réactions positives inexplicables par les lésions du moment.

En présence de tels résultats, diverses hypothèses non vérifiées ont été émises par de nombreux auteurs.

On peut d'abord admettre que ces malades sont des porteuses de germes, étant donné la contagion à laquelle ces femmes sont perpétuellement exposées, hypothèse qui explique difficilement une réaction allergique aussi spéciale.

D'autres auteurs émettent la possibilité de lésions profondes annexielles. Pour certains, le virus lympho-granulomateux pourrait être la cause de métrite, ce qui expliquerait le Frei positif qui fut trouvé dans nos six premiers exemples (Sezary-Lenègre, *Presse Médicale*, n° 100, 14 décembre 1932).

Certains se rallient à cette hypothèse que des germes lympho-granulomateux déposés dans le vagin au hasard, et n'y trouvant probablement pas des conditions favorables à leur développement, auraient pu y continuer à vivre à l'état saprophyte, c'est-à-dire sans

déterminer chez la femme aucunes lésions visibles, mais capables encore de reprendre leur activité s'ils étaient inoculés sur un terrain propice. Rappelons à ce propos que Coutts (Annales des maladies vénériennes, octobre 1933) a obtenu des intradermo-réactions positives chez des sujets atteints de lymphogranulomatose subaiguë inguinale avec un antigène préparé avec la sécrétion vaginale d'une femme dont l'amant avait un chancre lymphogranulomateux du pénis et un syndrome ganglionnaire inguinal.

Quoi qu'il en soit, sans prendre parti pour l'une et l'autre hypothèse, la constatation fréquente des réactions de Frei positives plaide plutôt en faveur de lésions méconnues, car il serait difficile d'admettre « une sensibilité spécifique des femmes en question sans un conflit préalable entre le germe et l'organisme ».

Cette conclusion expliquerait le pourquoi de ces Frei positifs dans nos dix observations, mais les signes de syphilis primaire et secondaire que nous trouvons dans nos quatre dernières observations soulèvent d'autres hypothèses émises par certains dermatologistes, et que nous allons maintenant envisager.

Sezary et Lenègre s'élèvent contre les avis de Grégorio. Pour eux, les syphiliques primaires ou secondaires ont constamment une intradermo-réaction de Frei négative, sauf ceux chez qui le caractère inflammatoire de l'adénite laisse déjà soupçonner une infection mixte syphilo-lympho-granulomateuse.

Au contraire, Chevallier (Intervention à la communication de Sezary et Lenègre, *Bulletin Soc. de Dermatologie*, 1932, p. 1213), confirme dans un cas de syphilis cutanée résistant à la médication l'avis de Gregorio. Réaction de Frei positive sans lympho-granulomatose.

Nous ne pouvons répondre à ces arguments, montrer si ces atteintes syphilitiques modifient l'état d'allergie cutanée de ces sujets, n'ayant pu suivre les malades mises au traitement syphilitique et pratiquer des Frei en série.

Mais là encore nous pouvons émettre encore cette hypothèse qui à l'heure actuelle semble rallier tous les suffrages, que tous les malades chez lesquels l'intradermo-réaction de Frei est positive, ont été ou sont atteints d'une maladie de Nicolas-Favre sans lésions apparentes.

L'intradermo-réaction de Frei serait donc d'une grande utilité diagnostique, un moyen de dépistage de la lympho-granulomatose subaiguë, surtout chez les prostituées, milieu spécial exposé continuellement à la contagion et tout à fait différent de cet autre milieu où l'atteinte lympho-granulomateuse est pour ainsi dire inexistante, les enfants. D'ailleurs, des intradermo-réactions de Frei ont été pratiquées chez des enfants en apparence sains et quelques auteurs ont rapporté leur statistique. Dans presque tous les cas, ces réactions se sont montrées négatives.

Pourtant, M. T. Gaillard-Monès (*Documentaire Médical*, février 1935), a trouvé la réaction de Frei inten-

sément positive chez des enfants n'ayant jamais souffert de maladie de Nicolas-Favre. MM. Babonneix, Touraine et Lafont (Soc. fr. Dermato. et Syph., 9 mai 1935, p. 767) ont constaté que dans 3 cas sur 100, la réaction de Frei a été passagèrement mais nettement positive chez des enfants, alors que rien ne permettait de penser que la maladie de Nicolas-Favre fut en cause. Par contre, M. Durel a toujours trouvé des réactions négatives chez les enfants.

Nicolau, au Congrès de Budapest en 1935, rapporte qu'il a toujours observé des intradermo-réactions de Frei négatives chez des enfants. Sa statistique portait sur 150 enfants dont l'âge variait entre 6 et 10 ans.

Ces résultats chez ces milieux si différents seraient des arguments excellents en faveur de la grande valeur de l'intradermo-réaction de Frei.

OBSERVATIONS DE MALADES ATTEINTES DE LÉSIONS GENITO-RECTALES AVEC FREI POSITIF

Nous avons vu dans le chapitre précédent dix observations de malades chez lesquelles on a trouvé un Frei positif, et chez lesquelles la clinique n'a pu découvrir aucune lésion apparente de maladie de Nicolas et Favre. Voici maintenant un certain nombre d'observations de malades porteuses des lésions génito-rectales chez lesquelles l'intradermo-réaction de Frei s'est souvent montré positive, qui pourront rentrer dans le cadre des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre, permettant ainsi de confirmer ce que nous avons dit dans un des chapitres antérieurs, « Grâce à la réaction de Frei, la maladie de Nicolas et Favre a vu s'ouvrir de nouveaux horizons ».

D'autre part, nous pourrions déduire de ces observations les différentes modalités de l'intradermo-réaction de Frei.

Nous ferons remarquer que certaines observations ne sont pas comptées dans la statistiques des 303 malades prises au hasard.

A. — Malades atteintes de rétrécissement du rectum simple ou associé à des lésions génitales

OBSERVATION 1. — Br.. Raymonde, 25 ans.

1^{er} séjour : 10 mai 1924 au 14 juillet 1924.

On note une érosion suspecte sur la grande lèvre gauche qui est œdématiée.

Bw positif.

2^e séjour : 9 septembre 1930 au 5 novembre 1930. On note des syphilides vulvaires. Bw > 0.

3^e séjour : 29 juin 1934 au 28 juillet 1934. Le Bw est toujours positif malgré des traitements antérieurs. Il existe 2 à 3 petites papules vulvaires et un toucher rectal fait découvrir un rétrécissement du rectum haut situé qui n'admet pas le bout de l'index. Utérus normal. Pas de ganglion de Gérota perceptible micro-polyadénopathie. A l'anuscopie la muqueuse est érodée, ni végétations, ni tumeurs.

Frei S : positif.

Frei S : positif antigène différent.

Dmelcos : positif.

En résumé : rétrécissement du rectum avec Frei et Dmelcos positifs chez une syphilitique.

OBSERVATION 2. — De... Charlotte, 43 ans.

Syphilitique, depuis 23 ans, est atteinte d'un rétrécissement qui paraît avoir été fistulisé à la peau. Opérée par le professeur Hartmann, en 1915. Anus iliaque en 1917. Actuellement, à l'anus, on voit une érosion très superficielle reposant sur un tissu induré. Le toucher rectal est impossible car l'oblitération est complète. La malade affirme que la vulve n'a jamais été atteinte. Elle paraît,

en effet, intacte sauf léger état cicatriciel.

Les réactions biologiques ont donné :

Frei S : positif.

Dmelcos : positif.

C'est un rétrécissement du rectum avec Frei et Dmelios positifs chez une syphilitique.

OBSERVATION 3. — V..., 29 ans.

Fin 1933, la malade ressentant des douleurs urétrales et rectales, vient consulter, à Saint-Louis où elle se plaint en outre d'écoulements de sang et de pus par l'anus survenus deux ans auparavant

En janvier 1936, elle consulte à Saint-Antoine où on lui fait subir un traitement diathermique.

Elle vient dans le service à Saint-Lazare en février 1936 et l'on note : un rétrécissement du rectum à 8 centimètres et des masses proliférantes végétantes développées surtout sur la paroi recto-vaginale. Ces masses saignent facilement. Pus abondant.

Les masses ne sont pas ulcérées, elles sont roses, assez fermes au toucher, sans présenter la dureté de l'éléphantiasis. Toute la périphérie du meat est augmentée de volume. Tout le canal de l'urètre est infiltré au toucher. Il forme un cylindre régulier de 1 cm. de diamètre sur la paroi antérieure du vagin.

Toutes les parois vaginales sont recouvertes d'une masse végétante à surface irrégulière avec des végétations séparées par des sillons plus ou moins profonds, végétations disséminées et arrondies.

Le spéculum fait saigner et l'examen est douloureux. Les caroncules syrtiformes sont transformées en végétations. En somme vaginite proliférante, rectite proliférante. Rétrécissement du rectum.

A l'anus, 2 végétations analogues de la grosseur d'un haricot.

6 mars 1936 : Au toucher vaginal, le col est normal.

Il y a bien des végétations myrtiliformes, mais elles sont compliquées de vaginite et rectite proliférantes, de sorte que dans ce cas les végétations semblent être le 1^{er} degré vers l'éléphantiasis de la région et probablement vers l'esthiomène.

Les réactions biologiques ont donné :

7 février 1936.

Dmelcos.

Frei S.

Hémostyl. — Elles sont toutes négatives.

Le 24 février 1936.

Dmelcos : papule non infiltrée.

Frei : le même que le précédent est positif.

Remarquons que les intradermo-réactions de Frei ont été faites avec le même Frei, avec la même technique, à 17 jours d'intervalle, chez une malade dont les lésions sont anciennes.

OBSERVATION 4. — B... Marie.

En avril 1928 apparition d'une ulcération vulvaire qui s'est cicatrisée puis réapparition de l'ulcération en 1931. A Saint-Louis où elle est allée consulter, on lui fait un Frei qui s'est montré douteux.

Revue à Saint-Lazare le 15 février 1935, elle présente :

A la fourchette, tout près du bord antérieur, une zone de 1 cm. environ arrondi, d'aspect cicatriciel dur sous le doigt parcouru en diagonale par une bride fibreuse qui part des parties voisines et qui passe par dessus la zone cicatricielle comme un pont. En arrière de la zone cica-

tricielle, on voit une ulcération de 3 à 4 cm. de côté, irrégulière de contours à fond rouge et légèrement purulent. Sur les parties cicatricielles et même sur les parties voisines de la vulve, macules pigmentaires.

Les petites lèvres et clitoris sont infiltrés, de couleur pâle, donnant l'impression de l'œdème, mais sans godet. La petite lèvre droite est plus œdématiée que la gauche. Les grandes lèvres forment deux bourrelets, œdématies élastiques et pâles.

Adénopathie inguinale : bilatérale, de volume d'une noix dure indolore, ganglions mobiles sur les plans sus et sous-jacents. Au toucher rectal on tombe sur un rétrécissement assez serré. Les selles sont difficiles. Le rectum est dur, forme une sorte de demi-cylindre sur toute l'étendue du toucher vaginal. Pas de ganglion de Gerota.

Les réactions donnent :

Bw : négatif.

Dmelcos : papule petite, mais nette 3 mm.

Frei simien : papule rouge à bord un peu diffus perceptible au palper.

Frei humain : papule nette. Donc le Frei humain donne une réaction plus nette que le Frei simien.

Revue le 3 février 1936 : le Frei S est positif et on note la cicatrisation de l'ulcération de la fourchette qui s'est faite progressivement après quelques scarifications.

En résumé, malade présentant elephantiasis avec ulcération de la fourchette et rétrécissement du rectum.

OBSERVATION 5. — R... Léontine, 34 ans.

Syphilitique depuis février 1931, amené en consultation à l'Hôpital Saint-Lazare le 25 février 1935, cette malade présente actuellement un œdème important de

la grande lèvre gauche, œdème élastique non dépressible légèrement rosé. Pas de signe du godet. La grande lèvre droite présente le même aspect un peu moins accentué et sur son bord antérieur on voit des papules hémisphériques, un peu plus pâles, rénitentes, donnant l'impression d'une dilatation lymphatique, mais faisant sourdre le sang à la piqûre.

Petites lèvres à peu près normales.

Vulve. — Toute la moitié inférieure est occupée par un tissu scléreux très dur donnant l'impression d'un cartilage. La surface en est irrégulière, sur les bords plaqués ayant l'aspect de leucoplasie, plusieurs bourgeons végétants, les uns recouverts d'un enduit leucoplasique, les autres érodés, les autres présentant une muqueuse à peu près normale. Ces bourgeons varient de la dimension de q.q. mm. comme des digitations cylindriques, d'autres sont beaucoup plus importants. Entre ces bourgeons la muqueuse est ulcérée : çà et là on voit des ponts de muqueuse rappelant les piliers intracardiaques. Le vagin est parfaitement libre.

Le toucher rectal révèle l'existence d'un rétrécissement rectal haut situé (7 à 8 cms) admettant à peine l'index. La surface rectale est tomenteuse donnant la même impression que celle de la vulve.

Dmelcos fortement positif, véritable nodule très rouge d'un centimètre de diamètre.

Frei fortement positif plus que le Dmelcos.

Il est à remarquer que cette malade a été traitée en octobre 1931 pour chancre mais avec Dmelcos positif.

B. — Voici un certain nombre d'observations où les lésions génitales ne s'accompagnent pas de rétrécissement du rectum, mais où les Intradermo-réactions de Frei se sont révélés positives

OBSERVATION 6. — Li... Adèle.

Séjour : 20 avril 1935 au 14 juin 1935.

L'examen de cette malade révèle :

1. un œdème de capuchon du clitoris. La partie supérieure de la petite lèvre droite est tuméfiée ; œdème fermé, non dépressible.

2. tuméfaction implantée sur un œdème au niveau du bout droit du méat, polypomateuse, d'aspect gélatineux, mais plus ferme.

3. L'examen vaginal révèle une cervicite, mais annexes normales. Le toucher rectal est normal. Ganglions assez gros à l'aîne droite, mobiles durs et non douloureux. Quelques ganglions à gauche.

Les réactions donnent :

17-5-35 et 24-5-35 un Dmelcos négatif.

Le Frei est douteux le 17-5-35. Mais le 24-5-35 il est positif, avec un antigène différent du premier.

OBSERVATION 7. — G... Marguerite.

Est traitée dans le service pour roséole, avec syphilides vulvaires. Le toucher rectal est normal. Le toucher vaginal et l'examen au spéculum découvre une cervicite, mais annexes normales. D'autre part on découvre une bride fibreuse allant d'un côté à l'autre de la vulve en pont au-dessus de la fourchette. Au-dessous de la bride, végétations myrtiliformes du volume d'un pois. La consistance est nettement plus ferme que celle d'un caroncule.

Le 17-1-36, Dmelcos : négatif.

Frei S : très positif.

OBSERVATION 8. — L... Marie.

En avril 1935 on trouve des végétations ayant l'allure de condylomes siégeant au niveau du bord droit de l'anus, du volume d'une noix, rouges vifs, fermes, élastiques, non indurées. Au toucher rectal pas de rétrécissement.

Au niveau du méat, l'englobant presque entièrement et le dépassant d'une largeur de plus de 1 cm., des végétations de même aspect que les précédentes.

Dmelcos 3-5-35 et 17-5-35 : négatif.

Frei S 3-5-35 et 17-5-35 : positifs ainsi que le 17-9-35.

Dmelcos 17-9-35 : positif.

OBSERVATION 9. — Cu... Olga, 36 ans.

Séjour du 29-5-34 au 14-9-34.

L'examen révèle la présence de végétations vaginales que l'on extirpe le 8-6-34. En même temps apparaît une adénopathie bilatérale plus marquée à droite qu'à gauche, formée de ganglions inguinaux et cruraux, durs mobiles sous la peau. On ponctionne un ganglion. La ponction ne ramène que du sang.

On enlève deux ganglions pour biopsie. A la suite de l'opération apparition d'un hématome qui disparaît ainsi que les autres ganglions .

Epreuves biologiques :

Dmelcos 21-6-35, 26-6-34 : résultats négatifs. .

Frei S 22-6-34 : négatif.

Frei S' 25-6-34 : positif.

Humain 25-6-34 : positif.

Un angène préparé avec un ganglion biopsie et préparé dans le service du docteur Ravaut puis inoculé à un malade certainement atteint de Nicolas et Favre. L'intra-dermo-réaction est positive.

Bw et Hecht sont négatifs.

Le professeur Favre qui fit l'examen histologique des ganglions conclut :

« Il me semble impossible de donner une conclusion ferme. Mon avis est que ce ganglion ne présente les caractères ni de l'adénite tuberculeuse ni de l'adénite à pyogène, ni de l'adénite syphilitique. Certains arguments qui ne sont pas sans valeur — importance de la péri-adénite, remaniement d'un type particulier du ganglion : plasmogellose diffuse, infiltration leucocytaire circonscrite, où les leucocytes polynucliaires sont associés à des cellules conjonctives, intensité de la manophagie, abondance des résidus chromatiniens, plaident en faveur du diagnostic de la porodénite mais il est périlleux d'affirmer à une semblable période.

2° séjour : 16 février 1935 au 16 avril 1935.

Dmelcos 18-2-35 : négatif.

Dmelcos : 8-3-35 : papule erythémateuse, légère de 4 mm.

Frei S (N° 884) 18-2-35 : papule à peine perceptible.

Frei S (N° 905) 8-3-35 : papule erythémateuse légère de 4 mm.

Frei H 8-3-35 : nettement positif.

L'examen complet de cette malade lors de son deuxième séjour, révèle :

1° Phtiriase.

2° Une ulcération de la fourchette d'une dimension d'une pièce de un franc, de forme arrondie, bords irréguliers, décollés, indurés, de couleur rosée un peu plus vive que la région environnante, fond tomenteux, leucoplasique dans son quart inférieur et droit bourgeonnant et rouge dans les trois-quarts supérieurs. Induration de la base qui est infiltrée. Il existe une sécrétion séreuse et le toucher de l'ulcération est douloureux.

Autour de l'ulcération, la muqueuse vulvaire est un peu rosée, mais pas d'œdème. Dans le sillon uréthro-vulvaire il y a une ulcération d'une dimension d'une pièce de cinquante centimes, aux bords irréguliers peu infiltrés, et non décollés. Le fond est blanchâtre, la base légèrement indurée.

L'espace entre l'urètre et le clitoris présente une lésion analogue. Le toucher vaginal est normal.

3° La région anale est normale. Au toucher rectal il semble que la paroi antérieure du rectum est légèrement infiltrée.

4° On note dans les régions inguinales, des cicatrices dans l'aîne gauche, une adénopathie légère bilatérale.

Examen général :

Micropoly adénopathie généralisée.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Gingivorragie peu fréquente.

Pas d'hémorragie des muqueuses, ni de purpura.

Tremblement des mains. Pas de rate perceptible.

Rein droit ptosé et palpable.

Réflexes normaux.

Pollakiurie nocturne.

Ni sucre, ni albumine .

Par ailleurs l'état général est normal.

On procède à un traitement de l'ulcération par des scarifications.

Le 18 mars, plaie en voie de cicatrisation.

3^e séjour. — 15 mai 1935 au 5 juin 1935.

Bw : négatif.

Dmelcos 25-5-35 : légèrement positif; le 31-5-35 : positif.

Frei S (N° 884) 20-5-35 : légèrement positif.

Frei S (N° 915) 31-5-35 : positif nettement.

A l'examen au niveau de la vulve on note une ulcération, reliquat de l'ancienne.

Les touchers rectaux et vaginaux ne montrent rien d'anormal. On traite l'ulcération par des scarifications.

Le 27-5-35 l'ulcération a presque complètement disparu.

Le 3-6-35, cicatrisation complète sans autre traitement que les scarifications.

4^e séjour. — 23 novembre 1935 au 2 décembre 1935.

Bw : négatif.

Aucune ulcération, polyadenopathie bilatérale.

Dmelcos : négatif.

Frei S' (N° 954) : positif.

OBSERVATION 10. — Gui... Berthe, 25 ans.

Séjour 24 août 1934 au 30 janvier 1935.

Malade qui en octobre 1932 dans le service du Dr Chevallier, fut traitée pour chancre avec spirochetes et ulcération de la fourchette.

En mars 1934, nouvelle ulcération de la fourchette et bartholinite qui fut incisée. Depuis cette époque, évolu-

tion de l'ulcération qui se présente ainsi à son entrée à Saint-Lazare.

Ulcération atteignant la fourchette et la partie inférieure de la petite lèvre, indurée, aux bords éversés, nets, au fond grisâtre, purulent, bourgeonnant au pourtour, avec réaction inflammatoire des petites lèvres qui sont légèrement œdématisées.

Le rectum est intact. Pas d'adénopathie inguinale.

Mérite du col avec cul de sac droit comblé.

Réflexes : rotuliens et achiléens normaux.

Pupilles irrégulières mais réagissant bien à la lumière.

Cœur, poumons normaux.

Elat général satisfaisant. Aucun signe de spécificité en évolution ou ancienne.

Les épreuves biologiques ont donné :

Frei S'. — 17 octobre 1934 : papule à peine perceptible au toucher 3 à 4 mm. de couleur pâle.

5 nov. 1934 : papule rosée infiltrée 4 mm. de diamètre, pas de trace de réaction autour.

Dmelcos 25 janvier 1935 et 28 janvier 1935 négatifs.

Frei simien 25-1-35 positif ; le 28-1-35 persistance d'une papule.

Frei humain n° 1 : 25-1-35, positif plus que le simien. Le 28-1-35, persistance d'une papule plus nette que le simien.

Frei humain n° 2 : 25-1-35, plus positif que les autres.

Cette malade ancienne syphilitique (1931) fut traitée par scarification de l'ulcération.

OBSERVATION 11. — S... Paulette, 20 ans.

Séjour : 8 décembre 1934 au 30 mars 1935.

Arrive dans le service avec plaques muqueuses vulvaires, BW positif.

On note également une ulcération vulvaire de la face inférieure, tiers inférieur de la petite lèvre droite. Le fond de l'ulcération est verrouillé, sa base souple, ses bords taillés à pic.

Bubon de l'aîne droite.

Gros ganglion axillaire droit de la grosseur d'une petite noix, pas de ganglion épitrochléen ; micro-adénopathie inguinale gauche. Pas de matité splénique, matité hépatique normale.

Dmelcos négatif les 12-12-34, 7-1-35, 28-1-35.

Frei simien positif les 12-12-34, 21-12-35, 25-1-35.

Frei humain n° 1 positif.

Frei humain n° 2 positif plus faible que le premier, plus accentué que le Frei simien.

Auto-inoculation : la première négative. La deuxième positive. Forte réaction érythémateuse papuleuse avec pustulette. Cautérisation de la pustule (Absence de Ducrey).

Le 15-2-35 : électrocoagulation de l'ulcération vulvaire sans résultats.

Les 4 et 8 mars : Scarifications répétées à plusieurs reprises sans résultats appréciables.

Le 4 mars, avant le début des scarifications, l'aspect de l'ulcération était comme suit :

Ulcération quadrangulaire aux angles arrondis, nettement limitée en avant et sur les côtés latéraux par un bord formant une sorte d'ourlet, cicatriciel non décollé. Le bord postérieur se perd dans une caroncule, celui-ci est sous-miné par le bas et il se forme une ébauche de

pont. Le fond de l'ulcération est grisâtre et inégal, parcouru par des brides cicatricielles. Adénopathie inguinale gauche un peu sensible.

Le 4 avril 1935 : Bw positif.

Réaction de Frei positive.

OBSERVATION 12. — P... Henriette, 28 ans.

Premier séjour : 6 juillet au 26 août 1935.

Elle présente 5 végétations de 4 cm. de long, s'insérant au pourtour de l'orifice central, latéralement et sur le rebord postérieur. Il s'agit de 5 folioles aplaties, minces, d'une coloration plus pâle que celle de la muqueuse vaginale normale. D'une consistance spéciale faite de résistance et de dépressibilité. Ces folioles sont reliées au niveau de leur base par une large zone infiltrée circonscrivant l'urètre.

Dmelcos positif.

Frei S positif.

Hémostyl positif avec lymphangite.

Le toucher rectal ne révèle rien d'anormal. Au toucher vaginal annexe gauche douloureuse. Gros col érodé avec ulcération circulaire. Pertes seropurulentes très abondantes.

Réflexes normaux.

Albumine : néant.

Dans les antécédents de cette maladie, on relève :

1° Une atteinte syphilitique en juillet 1930 : roséole et Bw positif. Actuellement : Bw négatif.

2° Une tuberculose ganglionnaire ayant évolué de 4 à 17 ans.

A 4 ans, adénite cervicale bilatérale au niveau de la jugulaire interne ainsi que de la sous-maxillaire gauche. Cette adénopathie a suppuré pendant 10 ans.

A 17 ans, une adénite fistulisée apparaît dans la zone sous-claviculaire gauche ; mais la fistule se referme rapidement. La malade a fait de nombreux traitements héliothérapiques.

On relève actuellement une microadénopathie froide indolente dans les diverses régions ganglionnaires.

Il convient de noter l'intégrité des zones inguinale et rétrocrurales.

Poumons normaux. Mais on retrouve de multiples cas de tuberculose pulmonaire dans la famille.

Deuxième séjour : 18 sept. au 28 octobre 1935.

Les végétations périurétrales ont augmenté de volume en deux mois. En effet le méat est complètement masqué par des proliférations en forme de bourrelets plurilobés donnant l'impression d'un déchiquettement.

De plus, de petites végétations sont apparues au pourtour de l'orifice vaginal.

On remarque une dizaine de petites élevures soulevant une muqueuse d'aspect normal, principalement sur la paroi postérieure du vagin.

Aucune adénopathie inguinale ou rétro-crurale.

Le toucher rectal normal.

Exocervicite, gros col ; annexe gauche douloureuse.

Dmelcos négatif.

Frei S différent du premier ; négatif.

Hémostyl grosse réaction inflammatoire.

Intradermo-réaction à la tuberculine très fortement positive.

Le 10 octobre 1935, ablation des polypes périurétraux.

Le 26 octobre, on constate une cicatrisation complète.

En résumé, malade présentant une ancienne tuberculose ganglionnaire avec réaction à la tuberculine fortement positive, des végétations périurétrales avec Frei S positif puis douteux.

OBSERVATION 13. — F...

Séjour : 17 juillet au 24 juillet 1935.

Syphilitique ancienne avec BW positif.

L'examen montre l'absence d'adénopathie inguinale et rétro-crurale mais des cicatrices dans la région inguinale droite et à la face interne et supérieure de la cuisse droite.

Dmelcos douteux.

Frei S positif. Papule 5 à 6 mm. de diamètre entouré d'un halo puppurique et ecchymotique.

Hemostyl. Large tache erythémateuse.

OBSERVATION 14. — G... Léonie.

Séjour : 3 octobre 1935 au 29 janvier 1936.

Cette malade entre dans le service pour une érosion bilatérale siégeant au niveau des orifices des glandes de Bartholin s'accompagnant d'adénopathies inguinales suppurées bilatérales.

La malade a constaté l'apparition de ces érosions en août 1935. Cette malade a ressenti une violente douleur qui a attiré son attention.

Fin août 1935, un ganglion droit est apparu sur l'arcade crurale. La peau est normale à son niveau.

Un ganglion gauche est apparu sur l'arcade crurale en septembre.

Il s'agissait aux dires de la malade de petites nodosités de la grosseur d'une noisette, douloureuses spontanément, recouvertes d'une peau normale.

La malade se fait alors hospitaliser à Saint-Louis (Service du Dr Wissembach). Elle y reste de août à octobre 1935.

En août : réaction de Frei positive. Dmelcos négatif.

La malade est traitée à Saint-Louis par du salicylate de soude intra-veineux sans résultat.

Le 3 octobre 1935 elle entre dans le service à Saint-Lazare. Un examen révèle :

1° Erosions bilatérales correspondant aux orifices des glandes de Bartholin. Ce sont des érosions sans perte de substance, sans bords, tranchant sur la muqueuse saine par leur coloration violacée ; l'érosion gauche est cependant plus étendue, avec une fausse membrane à sa surface.

Ces deux érosions circulaires sont très douloureuses spontanément. Tout essai de palpation est très douloureux mais il montre cependant que celles-ci ne sont pas indurées. D'autre part la pression des glandes de Bartholin ne fait sourdre aucune goutte de pus au niveau de ces érosions.

2° Adénopathie.

A droite un ganglion sur l'arcade crurale très douloureux, ulcéré avec une ulcération ponctiforme, mais à bord décollé. Le trajet est ouvert au bistouri le 20 octobre 1935. On met une mèche iodoformée le 4 novembre 1935. On a constaté l'issue d'un pus clair.

Un deuxième ganglion est plus inférieur dans le pli de l'aîne. La peau est violacée à son niveau ; il est éga-

lement très douloureux. Un drainage filiforme est établi le 18 novembre 1935. 48 heures après le fil a coupé sur une longueur de 3 cm. L'ouverture se referme spontanément 4 jours après le drainage.

Un troisième ganglion apparaîtra au début de novembre franchement inguinal. Il s'agit d'un ganglion très petit recouvert d'une peau violacée ayant les mêmes caractères que les ganglions précédents.

A gauche, à son entrée, la malade présente un ganglion sur l'arcade crurale, ganglion fistulisé spontanément. Il se fermera spontanément le 15 octobre 1935 après un mois d'évolution ; de ce ganglion s'écoulait un pus jaune clair bien lié.

Ainsi cette malade présente à droite 3 ganglions de petit volume, ouvert à la peau, nettement séparés les uns des autres par des espaces de peau saine.

Profondément, on ne perçoit pas d'adénopathie rétro-crurale et en dehors des ganglions mentionnés on ne perçoit aucune adénopathie singuinale.

3° Une anite végétante et ulcéreuse constituée par 3 grosses végétations dont l'une est ulcérée à sa face interne.

Les réactions biologiques donnent :

Dmelcos négatif les 11 et 19 octobre 1935.

Le Frei les 11 et 19 octobre 1935 fortement positif.

Le quatrième jour, module saillant de 5 mm. de diamètre.

Par contre, le 19 octobre 1935 on fait également une intradermo-réaction de Frei avec un antigène différent des autres. Frei douteux car il a comme une papule rosée à peine infiltrée.

Hémostyl négatif.

Deux autoinoculations pratiquées avec le pus de l'érosion vaginale gauche sont négatives les 11 et 14 octobre 1935.

Comme d'autre part, les érosions siègent à l'orifice des glandes de Bartholin, on y recherche la présence de gonocoques.

L'examen pratiqué le 11-10-35 montre la présence de polynucléaires abondants, de rares cocci et batonnets, de très rares diplocoques isolés et extracellulaires suspects.

Le 17 octobre 1935 on retire du pus de l'un des ganglions droits non fistulisés. L'intradermo-réaction pratiquée avec ce pus est négative.

Pendant le séjour de la malade à Saint-Lazare du 11 octobre 1935 au 6 novembre 1935 on injecte 40 gr. de salicylate de soude intraveineux sans résultats appréciables.

Cependant l'examen devient beaucoup plus facile, les érosions des adénopathies qui n'ont pas beaucoup changé d'aspect deviennent indolentes : on peut pratiquer un examen au spéculum montrant l'intégrité du col.

La malade sort sur sa demande le 6, mais revient le 7 novembre 1935.

Une autoinoculation est pratiquée avec le pus de l'ulcération anale le 15 octobre 1935, elle détermine une ulcération dans laquelle on met en évidence du bacille de Ducrey.

D'autre part, le 16 novembre 1935 le Ducrey est retrouvé directement au niveau de l'ulcération anale.

Les réactions biologiques sont alors répétées et donnent les mêmes résultats que précédemment, c'est-à-dire :

Dmelcos négatif.

Frei (958) douteux.

Frei (959) fortement positif.

Devant la présence de Ducrey on traite la malade par du Dmelios intra-veineux.

Sous l'influence de ces injections les régions inguinales se désinfilrent progressivement. L'érythème au niveau des glandes de Bartholin est très diminué.

15 séances d'effluation rectale sont pratiquées fin décembre 1935 et janvier 1936 ; elles donnent une grosse amélioration fonctionnelle, mais aucune amélioration organique.

DEDUCTIONS FAITES SUR L'INTRADERMO-REACTION DE FREI BASEES SUR LA STATISTIQUE

Voici 14 observations de malades, chez lesquelles fut trouvé un Frei positif, porteuses d'affections qui à première vue pourraient entrer dans le cadre des maladies de Nicolas-Favre. Nous signalerons de suite que 11 seulement rentrent dans notre statistique, 3 de ces malades ayant été présentées à la consultation du Dr Simon, et n'ayant pas séjourné dans le service.

De ces 11 malades de la statistique :

2 sont porteuses de rétrécissement du rectum (Obs. 1-3) sans ulcérations vulvaires ou œdème éléphantiasique.

3 présentent des végétations myrtiformes (Obs. 6-7-8).

3 ont une ulcération chronique (Obs. 9-10-11).

L'examen des 3 dernières malades révèle chez l'une une tuberculose ganglionnaire (Obs. 12) ;

chez l'autre d'anciennes cicatrices inguinales et de la face interne de la cuisse.

La dernière a une histoire complexe, et chez elle seule l'épreuve du traitement sur lequel nous reviendrons, semble avoir apporter quelques éclaircissements. (Obs. 14).

A première vue, en se basant uniquement sur la positivité de cette réaction de Frei, on serait tenté de classer ces affections « lymphogranulomatose subaiguë ».

A. — La positivité des Frei n'est pas constante. Elle est variable.

Elle varie avec l'origine de l'antigène.

Le Frei humain semble donner des résultats plus précis que le Frei simien.

D'ailleurs, MM. Flandin et Turiaf (Bull. Soc. Dermato, 6 février 1936) n'accordent pas la même confiance à l'antigène simien qu'à l'antigène humain, car bien qu'ils aient trouvé un grand nombre d'antigènes simiens excellents, certains se sont montrés « faibles, instables, médiocres ».

MM. Levaditi, Paul Durel et L. Reinié, en étudiant la valeur des antigènes de Frei d'origine simienne (Soc. fr. de Dermato et Syph., 14 nov. 1935, p. 1639) concluent que « la variabilité des relations entre les particularités cliniques et histo-pathologiques de la méningo-encéphalite provoquée chez les singes par le virus de la maladie de Nicolas-Favre est telle, qu'il n'est pas possible, pour l'instant, de prévoir quelle sera la valeur diagnostique des antigènes préparés par le névraxe de ces animaux. La quantité de virus que contient l'encéphale peut varier dans des proportions considérables, toutes choses égales d'ailleurs. Il en résulte que seul le test humain peut nous renseigner sur ce sujet. D'où la nécessité de s'adresser à cette unique méthode de contrôle, chaque fois que le cas se présente, et de n'utiliser que les antigènes s'étant révélés aussi parfaits que possible ».

Cependant dans une observation nous avons un Frei

simien positif, alors que le Frei humain s'est révélé négatif.

Le M...

Cette malade présentée le 8 février 1935 pour ulcération de la vulve à droite au niveau de la glande de Bartholin, de 1 cm. de diamètre à fond propre et plat, aux bords surélevés en avant et taillés à pic. Ces bords sont durs au toucher, calleux, surplombant l'ulcération, n'ont pas l'aspect inflammatoire aigu et semblent être plutôt un processus de cicatrisation.

Sur ces bords et en arrière d'eux papillonnent arrondis quelques-uns plutôt végétants et qui forment au toucher une sorte de semis comme des grains de plomb.

Sur le bord antérieur on note une forte végétation papillonnante de 4 à 5 mm de long.

Pas de rétrécissement du rectum.

Saignement facile de l'ulcération.

La rate n'est pas perceptible, mais dans les deux aines il existe quelques ganglions durs et mobiles.

L'ulcération existait déjà en décembre 1934, et a été vue à Lyon par deux médecins. Le partenaire a eu la blennorragie, mais pas de chancre mou.

Réactions biologiques.

Dmelcos négatif.

Frei simien : papule très nette, rouge, nettement infiltrée.

Frei humain : négatif.

Hémostyl : négatif.

Cette observation de malades présentant une ulcération chronique, avec Frei simien positif, et Frei humain négatif, vient-elle contredire l'opinion de

certain auteurs ou la consolider en faisant rejeter du cadre des maladies de Nicolas et Favre cette ulcération chronique, alors que la positivité de Freisimien l'y rattachait.

Quoi qu'il en soit, le Frei humain semble donner de meilleurs résultats que le Frei simien, et l'un et l'autre donnent souvent des réactions différentes avec des antigènes différents. Mais nous ne pouvons conclure étant donné le petit nombre d'observations où nous l'avons employé (5 cas).

Différents facteurs peuvent entrer en ligne de compte pour expliquer des résultats si variables.

Mauvaise technique. — Cette cause semble devoir être rejetée car chaque intradermo-réaction était faite en s'efforçant de respecter les règles de conduite préconisées par Ravaut et que nous avons détaillées dans un chapitre précédent.

Vieillesse de l'antigène. — Cela est peu probable, les antigènes nouvellement étalonnés, étaient fournis par l'Institut Pasteur. D'ailleurs, MM. Flandin et Turiof (Bull. Société de dermato et syph., 6 février 1936) sont d'accord avec Ravaut sur la certitude qu'un antigène bien préparé conserve pendant très longtemps ses propriétés, mais à condition qu'il soit maintenu à une température constante voisine de 1 à 4°. Ces auteurs utilisent à l'heure actuelle un antigène préparé par Ravaut depuis octobre 1934.

Concentration de l'antigène. — Un antigène trop concentré donnerait une forte réaction. Mais pour cer-

tains dermatologistes la concentration de l'antigène n'expliquerait pas à lui seul le degré d'intensité de la réaction qui varierait avec l'intensité de l'atteinte lymphogranulomateuse.

Dans d'autres cas ce serait une affection surajoutée ou même une simple affection sans atteinte de poradénite qui viendrait à induire en erreur.

Nous avons vu dans un chapitre précédent les discussions qui ont été soulevées pour la syphilis.

Nous rappellerons que la radiothérapie des ganglions (Nicolas-Favre-Lebeuf) a augmenté l'intensité des réactions chez les malades lymphogranulomateux, traités par cette méthode, que certains rhumatismes ont donné des réactions de Frei positives, qu'il existe des malades en état d'hypereggie extrêmement sensibles chez lesquels l'intradermo-réaction à l'antigène de Frei peut être positive. M. Chevallier en a rapporté plusieurs cas, mais il s'agissait de malades dont l'état était particulièrement déficient (splénomégalie cachectisante blennorragie ano-rectale).

Dans nos observations, aucune de ces causes ne peuvent venir expliquer la positivité et les différentes variations d'intensité de la positivité de la réaction de Frei. Il semble qu'il existe un état d'anergie passagère qui se produit au cours de la lymphogranulomatose subaiguë, surtout manifeste au début.

Cette constatation est d'une importance primordiale. C'est pourquoi devant une réaction de Frei négative, et douteuse, il ne faut pas rejeter a priori le diagnostic de Nicolas-Favre, surtout quand la clinique oriente

vers ce diagnostic, il faut refaire de nouvelles intradermo-réactions, employer des antigènes différents, car il est difficile de déterminer exactement quand la réaction cutanée allergique devient positive.

Hellerström qui a étudié particulièrement la question dans le cas de lymphogranulomatose inguinale subaiguë a obtenu dans 8 cas des résultats positifs 1 à 3 semaines après la constatation de l'adénite ;

dans 14 cas, après un mois ;

dans 5 cas, après un mois et demi ;

dans 2 cas, après deux mois ;

dans tous les autres cas, après plus de deux mois.

Frei estime que la réaction est d'autant plus nette que la peau est plus envahie.

B. — Affections recto-génitales avec Frei positif

Les différentes observations nous révèlent non seulement les différentes variabilités de l'intradermo-réaction de Frei mais différentes affections avec un Frei positif, les rattachant ainsi à la maladie de Nicolas et Favre.

Le rétrécissement du rectum aurait le plus souvent une origine lymphogranulomateuse. Il en serait de même des végétations myrtiformes, du syphilome ano-rectal, l'esthiomine de la vulve. Nous n'avons pas dans notre statistique des observations de malades atteintes de lésions éléphantiasiques. C'est pourquoi

nous avons introduit d'autres observations venant confirmer l'opinion de la plupart des auteurs. Mais ces affections reconnaissent d'autres origines comme viennent le prouver certaines observations. C'est ainsi que M. Milian a publié il y a quelques années un cas d'esthiomène de la vulve, imputable à la tuberculose car « le cobaye a pris la tuberculose par l'inoculation d'un fragment ». MM. Sezary, Morovitz, Lemant (Soc. fr. de dermato et syphil., 6 février 1936, p. 340) publient un autre cas d'esthiomène de la vulve, chez une jeune fille de 25 ans, qui n'a jamais eu de rapport sexuel ni de maladie vénérienne, dont l'affection semble imputable à des lésions bacillaires multiples datant de 11 ans (Mal de Pott, péritonite caséeuse fistulisée, adénopathie inguinale).

Nous avons également 3 observations de malades porteuses d'ulcération chronique vulvaire. La réaction de Frei se trouvant positive, doit-on les considérer comme atteintes de maladies de Nicolas-Favre.

Actuellement, les dermatologistes considèrent « l'ulcus simplex » décrit par M. Cl. Simon, comme une affection bien individualisée avec Frei négatif. Les observations de nos malades (Obs. 9-10-11) porteuses d'ulcérations chroniques ne rentrent pas dans ce cadre. Le pourquoi de ces Frei positifs pourrait être expliqué par le premier stade de l'évolution vers l'esthiomène qui est généralement considérée comme une forme aberrante de la maladie de Nicolas-Favre.

C. — Intradermo-réaction de Frei, et le traitement d'épreuve.

Devant une réaction de Frei positive doit-on porter le diagnostic de Nicolas-Favre ? A priori, oui, surtout si la clinique nous y invite. Mais avant de poser un diagnostic à la légère, surtout basé uniquement sur la positivité du Frei, il faut faire de nouvelles intradermo-réactions, en employant différents antigènes humain et simien. Néanmoins, dans certains cas, les résultats de l'intradermo-réaction sont contradictoires et seule l'épreuve de traitement d'épreuve par les injections intraveineuses de Dmelcos viendra trancher le différend entre le bubon chancrelleux et la maladie de Nicolas et Favre.

Sans être très formelle, l'épreuve du traitement dans notre observation n° 14 a apporté quelques éclaircissements à la clinique. Plus caractéristiques sont les résultats obtenus par la mise en œuvre du traitement dans les deux observations publiées par MM. Gaté et Charpy dans leur rapport sur « La valeur rétrospective de la réaction de Frei et de l'action des injections intraveineuses de Dmelcos dans le diagnostic différentiel de la maladie de Nicolas et Favre et du bubons chancrelleux » (Soc. fr. dermato et syphil., 26 février 1931).

Sans enlever la valeur incontestée de l'intradermo-réaction de Frei, quelquefois le traitement d'épreuve (Dmelcos intraveineux) pourra être d'un précieux secours.

CONCLUSIONS

L'intradermo-réaction de Frei joue un rôle capital dans le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre, sans toutefois avoir une valeur absolue. Toutefois, dans un nombre important de cas (6,9 pour cent dans notre statistique et jusqu'à 43 pour cent dans celle de de Gregorio de Saragosse) positifs on ne trouve aucun autre signe de maladie de Nicolas-Favre. On est donc amené ou bien à croire qu'il s'agit de formes inapparentes ou bien que la réaction de Frei n'est pas strictement spécifique. Il nous paraît prématuré de conclure. Si donc on admet la première hypothèse on peut donner les conclusions suivantes :

Seuls seront considérés comme ayant une réelle valeur, les résultats des intradermo-réactions de Frei qui seront pratiquées avec une technique rigoureuse, un antigène soigneusement contrôlé ; l'emploi de l'antigène humain semble être préférable à celui de l'antigène simien.

Ainsi pratiquée et bien interprétée la réaction de Frei a permis :

- de confirmer le plus souvent les diagnostics hésitants de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë ;
- d'ouvrir des horizons nouveaux, et de faire entrer dans le cadre des maladies de Nicolas-Favre certaines affections ;

— de dépister certaines formes latentes, sans lésions apparentes.

Ainsi grâce à l'Intradermo-réaction de Frei, la maladie de Nicolas-Favre, maladie autrefois très rare, est devenue plus fréquente, d'un diagnostic et d'un dépistage plus facile.

Vu : *Le Doyen,*

G. LOUSSY

Vu : *Le Président de Thèse,*

M. COUGEROT

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Bensaude et A. Lambling.* — « Le rôle de la maladie de Nicolas-Favre dans l'étiologie du rétrécissement inflammatoire du rectum. Etude de 21 cas par l'intradermo-réaction de Frei (Comptes rendus à la Société de Biologie, 108, 1050, 1053, 18-12-31).
- Cattaneo.* — L'épreuve de Frei dans la lymphogranulomatosé inguinale, 4^e maladie vénérienne de Nicolas-Favre (Archiv. Italiano de Chirurgia, N^o 6, Août 1933).
- Chevallier et Bernard J.* — Réaction négative en cours de porodénites inguinales certaines (Bull. Soc. franç. de dermato et syphil., Paris, p. 769, juin 1932).
- Coutto, Landa, Martini.* — Considérations sur l'allergie cutanée dans les maladies vénériennes (Ann. de dermato et syphilis, Paris, IV, p. 714, août 1933).
- Albert Fabre.* — L'intradermo-réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Fabre (Thèse de Paris, 1933, Jouve et Cie, édit., Paris).
- J. Fabre.* — Les intradermo-réactions dans le chancre simple, la blennorragie et la lymphogranulomatose inguinale (Toulouse médical, N^o 13, 1^{er} juillet 1931, p. 453).
- Ch. Flandin et Turiaf.* — Technique et valeur de la réaction du Frei dans la maladie de Nicolas et Favre (Soc. franç. de dermato et syphil., 6 février 1936, p. 310).

Fournier et Morel. — Lymphogranulomatose inguinale subaiguë avec intradermo-réaction de Frei positive (Comm. méd. des Bouches-du-Rhône, séance du 20 nov. 1931).

Frei. — Zur Praxis des lymphogranulomat inguinale reaktion (Klinische Wochenschrift, Berlin-XI, p. 512, 19 mars 1932).

Beitrag zur Spezifität der Lymphogranulomat in inguinale reaktion (Klinische Wochenschrift 6 : 2042, 2044, 22-1027).

Newiskin test in inguinal lymphogranuloma (Klinische Wochenschrift, 4 : 2145-2148, 5 nov. 1935, J.A.M. 85 : 2000, 19 déc. 1935).

Sur la technique de la réaction de la lymphogranulomatose inguinale (Klinische Wochenschrift, n° 12, 19 mars 1932).

Zur Spezifität der Lymphogranulomo inguinale reaktion (Derm. Wochenschrift, Leipzig, XCV, p. 1575, 29 oct. 1932).

W. Freudenthal. — Unspezifische Wasserman und Reaktion bei Lymphogranuloma. inguinale. (Deutsche medizinische Wochenschrift, 56 : 2216, 26 déc. 1930).

H. Fuhs. — Specific reaction in diagnosis clinical report (Act. dermat. venerol., 9 : 222-223, oct. 1928).

Gaté, Guilleret et Perret. — Bubon inguinal mixte, chancrelleux, intradermo-réaction positive aux deux antigènes (Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil., Paris, p. 361, mars 1932).

Th. Gottlieb. — Neutralisation du virus de la lymphogranulomatose inguinale (Maladie de Nicolas-Favre)

- par le sérum des malades en voie de guérison, méthode contrôle de l'intradermo-réaction de Frei. (Comptes rendus de la Société de biologie, III, 141-142, 3 octobre 1932).
- Gougerot et R. Cohen.* — Etude de la réaction de Frei sur quelques malades (Ann. des malad. vénériennes, 27, 115 à 121, févr. 1932).
- De Gregorio.* — L'allergie cutanée dans les adenopathies inguinales d'origine vénérienne. (Ann. de dermato et syphilis, p. 539, juin 1932).
- Hellerstrom.* — Intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale (Compte rendu à la Société de biologie, 97 : 1168-1170, 28 octobre 1927).
- O. Jersilot.* — Intradermal-reactions in chancroid and inguinal lymphogranuloma with special regard to étiology of 10 called anpwetal syphilomo. (Hospitas-tid 73 : 217-251, 20 févr. 1930, Ann. de dermo et de syphil., 1 : 577, juin 1930).
- M. Kitchewatz.* — La spécificité des réactions allergiques dans la maladie de Nicolas-Favre (Bulletin de la Soc. franç. derm. et syphil., p. 53, janv. 1928).
- Le Cat* — L'intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale et ses localisations aberrantes (Thèse de Lyon, 1930-1931).
- Lepinay et Grévin.* — La réaction de Frei dans la lymphogranulomatose ; l'ulcère chronique et l'éléphantiasis de la vulve (Maroc médical, 15 juillet 1933, n° 133).
- Leoaditi-Ravaut, Lepine et Cachera.* — Propriétés virulicides du sérum de sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre (Bulletin de l'Académie de méd. de Paris, p. 110, 26 janvier 1932).

Leoaditi, Paul Durel, Reinié. — Valeur des antigènes de Frei d'origine simienne (Soc. franç. de dermato et syphil., 14 nov. 1935, p. 1639).

Maisler — Les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux au cours des maladies de Nicolas-Favre. (Thèse de Paris, 1933, n° 208).

Montemartini. — Ricerche sierologica sul corynebatterio de linfo-adenite inguinale subacuta (Boll. di Ist. sieroterap. Milanèse, 1923-24).

J. Nicolas, M. Fabre, Lebeuf. — L'intradermo-reaction dans la lymphogranulomatose inguinale (Journal de médecine de Lyon, II, p 295-298, 30 mai 1930).

— L'intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale (Bull. Soc. franç. de dermato et de syphil., Réunion dermatologique de Lyon, p. 751, juillet 1930).

— Lymphogranulomatose inguinale, intradermo et intradermo-inoculation du produit de raclage du gland (Bull. de la Société franç. de dermato et syphil., p. 105, janvier 1931).

Nicolas-Favre-Lebeuf et Charpy. — Nouveaux cas d'anergie à l'antigène lymphogranulomateux dans une association de maladie de Nicolas-Favre et de syphilis (Bulletin de la Soc. fr. de dermato et syphil., Paris, p. 21, janv 1932).

J. Nicolas, Lebeuf et Charpy. — Eléphantiasis génital chez un malade opéré il y a 18 mois pour maladie de Nicolas-Favre, étude des intradermo-réactions (Bull. Soc. fr. de dermato et syphil., p. 27, janv. 1932).

Nicolas-Favre-Lebeuf-Charpy — Intradermo - réactions positives dans la maladie de Nicolas-Favre avec un antigène tiré d'une forme ano-rectale éléphantiasique de la maladie (Bull. Soc. fr. dermato-syphilis, p. 24, janv. 1932).

M. Pinard et Ficher. — Forme cutanée de la maladie de Nicolas-Favre. Réactivation d'une intradermo-réaction de Frei ou Frei retardé (Soc. fr. dermato et syphil., p. 1630, déc. 1932).

Ravaux et Cachera. — Bubons chancreux et maladie de Nicolas-Favre. Recherches biologiques, cliniques et thérapeutiques (Ann. de dermato et syphil., p. 97, févr. 1932, p. 214, mars 1932).

Ravaut, Rivallier et Cachera. — La valeur diagnostique et pathogénique de la recherche des anticorps chancreux dans le sérum des malades atteints d'adénopathies inguinales (Presse médicale de Paris, p. 407, 16 mars 1932).

Ravaut, Sénèque et Cachera. — Réaction de Frei positive chez une malade atteinte d'annexite et de rétrécissement du rectum avec fistules (lymphogranulomateuse inguinale) (Bull. Soc. franç. dermato et syphil., déc. 1931)

Renato de Blasio. — Sur l'aspécificité de la réaction de Frei. La réaction chez les tuberculeux (Ann. Soc. fr. de dermato et syphil., 6 février 1936).

Sezary et Sénèque. — Le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre et l'intradermo-réaction de Frei (Presse médicale, n° 100, 14 déc. 1932).

Cl. Simon. — Ulcérations chroniques simples de la vulve (Soc. franç. dermato et syphilis, 7 juillet 1935 et 6 février 1936).

Strauss, Howard. — Réaction de Frei pour lymphogranulomatose inguinale, antigène recueilli d'une réaction pustuleuse (J. A. M. A., n° 24, 15 déc. 1934).

— La réaction de Frei pour lymphogranulomatose inguinale, présence de l'antigène dans une réaction pustuleuse (The journal of american medical association, tome 103, n° 24, 15 déc. 1934, Presse médicale, n° 33, 24 avril 1935).

Tortat. — Contribution à l'étude de la maladie de Nicolas-Favre. Caractères épidémiologiques. (Th. Paris, Legrand, 1935).

A. G. Weiss, Kuntzmann et Nicolasco. — Poradenite inguinale avec intradermo-réactions positives (Réunion de dermato de Strasbourg, 12 mai 1935, Strasbourg-médical, n° 17, 18 juin 1935).

